

**Autoradiographische Untersuchungen
am Nebenhoden der Ratte nach
operativer und hormoneller Kastration**

von

HANS JOSEF FRANZEN

aus Gindorf

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

**Autoradiographische Untersuchungen
am Nebenhoden der Ratte nach
operativer und hormoneller Kastration *)**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

HANS JOSEF FRANZEN

aus Gindorf

1973

*) Mit dankenswerter Unterstützung durch
die Deutsche Forschungsgemeinschaft

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 2. August 1973

Herrn Prof. Dr. med. O.P. H o r n s t e i n danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und für alle Ratschläge sowie für die Bemühungen um die Korrektur.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. G.H. S c h m i d , der die grundlegenden Erkenntnisse aus seinen vorhergegangenen Arbeiten zur Verfügung stellte, sowie Fräulein E. T e u b n e r für die technische Hilfe, die zur Durchführung der Arbeit erforderlich war.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I.	Einleitung	5
II.	Operative und hormonelle Kastration	7
	1. Folgen der operativen Kastration	
	a) hormonelle Folgen	
	b) histologische Folgen	
	2. Folgen der hormonellen Kastration	
III.	Bau des Nebenhodens der Ratte	11
	1. Zytologie	
	2. Histologie	
IV.	Fragestellung	14
V.	Material und Methode	15
	1. Autoradiographische Grundlagen	
	2. Tiermaterial und Versuchsbedingungen	
	a) Versuchsanordnung	
	b) Kastration - operative Technik	
	c) Applikation von Antiandrogenen	
	d) Autoradiographisch-technische Bearbeitung	
	3. Histologische Aufarbeitung und Anfertigung der Autoradiogramme (ARG's)	
	4. Auswertung der Autoradiogramme	
VI.	Ergebnisse	19
	1. Histologische und zytologische Befunde am Nebenhoden der weißen Ratte 7 Tage nach Kastration und 7 Tage nach täglicher Antiandrogengabe	
	a) Histologische und zytologische Befunde nach operativer Kastration	
	b) Histologische und zytologische Befunde nach hormoneller Kastration	

2. Autoradiographische Befunde

- a) Autoradiographische Befunde am
Nebenhoden der operativ kastrier-
ten Ratten
- b) Autoradiographische Befunde am Ne-
benhoden der hormonell kastrierten
Ratten

VII.	Diskussion	41
VIII.	Zusammenfassung	50
IX.	Literaturverzeichnis	52

I. Einleitung

Der Nebenhoden beginnt mit den Ductuli efferentes, die aus dem Rete testis hervortreten. Sie verlaufen gewunden, bilden einen Teil des Nebenhodenkopfes und münden in den Nebenhodengang (Ductus epididymidis). Dieser bildet den übrigen Teil des Caput, sowie Corpus und Cauda des Nebenhodens und geht dann am distalen Abschnitt der Cauda in den Ductus deferens über.

Die funktionellen Leistungen des Nebenhodens sind in seinem Verlauf verschieden. So sollen die Ductuli efferentes resorptive, der Ductus epididymidis im Caput-Bereich sekretorische Aktivitäten besitzen, während der Nebenhoden im Cauda-Bereich hauptsächlich durch seine Speicherfunktion gekennzeichnet ist.

Da sich auch Morphologie und zelluläre Zusammensetzung im Verlauf des Nebenhodens stark ändern, kann er in verschiedene Abschnitte unterteilt werden. Die Unterteilung ist jedoch bei den verschiedenen Species unterschiedlich. So haben REID und CLELAND (1957) 6 verschiedene Zellformen des Nebenhodens der Ratte beschrieben und den Nebenhoden in 6 Abschnitte mit insgesamt 11 Unterabteilungen unterteilt. Ähnliche Unterteilungen beschrieben RISLEY und SKREPETOS (1964) und VOGEL (1967) in ihren histochemischen Untersuchungen. SCHMID und TETTEH hielten sich ebenfalls in ihren "Autoradiographischen Untersuchungen über die Wachstumsverhältnisse der Haupt- und Basalzellen im Nebenhoden der geschlechtsreifen weißen Ratte" (1971) weitgehend an die Einteilung von REID und CLELAND. Sie fanden in ihrer Arbeit deutliche Proliferationsunterschiede der Hauptzellen innerhalb des Nebenhodenganges. Der erste Abschnitt des Ductus epididymidis wies eine auffallend hohe Proliferationsrate auf. Der Proliferationsunterschied innerhalb des Nebenhodens wurde als Ausdruck unterschiedli-

cher funktioneller Leistungen des Nebenhodenepithels in diesem Gangsystem gedeutet.

Anschließend an die Arbeit von SCHMID und TETTEH ist es das Ziel dieser Arbeit, die Proliferation der Hauptzellen in den Einzelabschnitten des Nebenhodens bei operativ und hormonell, d.h. durch Applikation eines Antandrogens kastrierten weißen Ratten zu untersuchen. Damit soll geprüft werden, ob die Proliferation des Nebenhodenepithels und die Proliferationsunterschiede der Hauptzellen in den einzelnen Nebenhodenabschnitten hormonabhängig (androgenabhängig) sind. Parallel zu diesen Untersuchungen mußten Histologie und Zytologie des Nebenhodens der erwachsenen Ratte nach operativer und hormoneller Kastration (7 Tage post operationem, 7 Tage nach täglicher Antiandrogenapplikation) beschrieben werden, da unseres Wissens zu diesen Fragen über die erwachsene weiße Ratte keine Befunde in der Literatur vorliegen.

Die Abschnittseinteilung, wie sie SCHMID und TETTEH bei der normalen geschlechtsreifen Ratte getroffen haben, soll in dieser Untersuchung soweit als möglich übernommen werden.

II. Operative und hormonelle Kastration

1. Folgen der operativen Kastration

a) Hormonelle Folgen

Nach Kastration kommt es zu einem Absinken des Androgenspiegels im Blut. Da unter normalen Bedingungen 90 - 95 % des Testosterons in den Leydigzellen des Hodens gebildet werden (HUDSON et al., 1970), könnte man erwarten, daß der Testosteronspiegel nach Kastration auf 5 - 10 % der Norm absinken würde. Es ist aber bekannt, daß bei kastrierten Männern Testosteronspiegel gemessen wurden, die höher als 10 % des Normalwertes lagen (SCHMIDT et al., 1968: 31 %; COPPAGE et al., 1965: 14 %). Dies deckt sich auch mit den Untersuchungen von SCHMID, ARNOLD und HORNSTEIN (1971), die feststellten, daß im Samenblasenepithel kastrierter Ratten zwischen dem 7. und 12. Tag nach Kastration ein Wiederanstieg der Proliferation eintritt und daß dann ein gleichmäßiges Plateau erreicht wird. Sie führten diesen Wiederanstieg der Proliferation auf einen entsprechenden Anstieg des Androgenspiegels zurück. Es muß also nach Ausfall der Testosteronproduktion in den Testes zu einem teilweisen kompensatorischen Anstieg der extra-gonadalen Testosteronproduktion kommen, die in der Nebennierenrinde (NNR) erfolgen könnte. So fanden STÖCKER et al. (1966) bei Untersuchungen an der NNR der männlichen Ratte, daß der ^3H -Index der gesamten NNR 8 - 14 Tage nach Kastration deutlich zunimmt. Dieser Anstieg der Wachstumsrate in der NNR dürfte einer vermehrten Hormon- (Androgen-) Produktion entsprechen. Weiter ist bekannt, daß innerhalb von 2 Wochen nach Kastration der ^3H -Index des Hypophysenvorderlappens

(HVL) signifikant ansteigt (TIETZE et al., 1968), was für eine gesteigerte Aktivität des HVL als Reaktion auf den verminderten peripheren Testosteronspiegel spricht. Ebenso läßt sich die von STÄDTLER et al. (1971) autoradiographisch nachgewiesene Steigerung der Proteinsynthese nach Kastration in den gonadotropen Zellen des HVL deuten. Es kommt also über eine vermehrte Bildung von Gonadotropin im HVL zu einer verstärkten Stimulierung der extragonadalen Androgenbildung.

b) Histologische Folgen

Die Androgene beeinflussen die Entwicklung, die Morphologie und die Funktion der Geschlechtsorgane. Sie beeinflussen beim fetalen Organismus die Differenzierung der ableitenden männlichen Geschlechtswege und der äußeren männlichen Geschlechtsorgane sowie die Entwicklung der accessorischen Geschlechtsdrüsen. Späterhin wirken sie auf deren Wachstum, Reifung und Funktion. Es wundert demnach nicht, daß es beim Abfall des Testosteronspiegels unter Kastration zu Veränderungen der histologischen und zytologischen Gestaltung sowie der funktionellen Leistungen an den ableitenden Samenwegen, den accessorischen Geschlechtsdrüsen und den anderen Wirkungsorten des Hormons kommt. So nimmt denn auch das Gewicht von Prostata und besonders das Gewicht der Samenbläschen nach Kastration ab, ihre Sekretion wird eingestellt. SCHMID und ARNOLD (1971) stellten weiter fest, daß auch die Proliferationsrate des Samenbläschenepithels abnimmt.

HOLSTEIN beschrieb 1964 die Veränderungen des Nebenhodens bei kastrierten Kaninchen 3 Wochen nach Kastration. Bei den Ductuli efferentes stellte er eine Verengung des Lumens, eine Zunahme des Bindegewebes zwischen den Kanälchen, einen Übergang des zweireihigen Epithels in ein ein-

reihiges sowie Abnahme der Epithelhöhe um $1/3$ des Ausgangswertes fest. Weiterhin fand er eine Verdichtung des Cytoplasmas, eine Verschmälerung des supranukleären Raumes und einen Schwund der Mikrovilli, während er die Kinocilien nur vermindert fand. Auch im Ductus epididymidis des Caput- und Caudabereiches fand HOLSTEIN eine erhebliche Abnahme der Epithelhöhe, einen Schwund der Mikrovilli und der vorher vorhandenen Ausbuchtungen an der Oberfläche des Epithels.

2. Folgen der hormonellen Kastration

Bei den bisher in der Literatur beschriebenen Antiandrogenen handelt es sich überwiegend um Steroide, - aber auch einige Nichtsteroidoide wurden beschrieben. Es wurden bis jetzt etwa 50 Substanzen klassifiziert. Die wirksamsten sind Hydroxy-progesteronderivate und einige Androstenderivate.

Der Wirkungsmechanismus der Antiandrogene ist von dem der Östrogene, die auch eine antiandrogene Wirkung haben, grundsätzlich verschieden (NEUMANN 1967). Letztere nämlich wirken hemmend auf die Produktion von ICSH im HVL und führen so zu einer herabgesetzten Hormonsynthese in den Leydigzellen des Hodens. Die Antiandrogene dagegen wirken direkt am Erfolgsorgan, was NEUMANN an hypophysektomierten Tieren bewies, und zwar soll dies, wie WACKER et al. fanden, nach Art einer kompetitiven Hemmung geschehen. Man kann prinzipiell mit Antiandrogenen alle in ihrer Funktion oder Morphologie androgenabhängigen Organsysteme beeinflussen, sowohl die peripheren Organe wie Adnexe und Keimepithel, als auch das Sexualzentrum und das Hypophysenzwischenhirnsystem - also Organsysteme des ZNS (NEUMANN et al., 1967). Da also auch die Rezeptoren des Hypophysen-Zwischenhirnsystems durch Antiandrogene blockiert werden, kann durch sie auch die gonadotropinhemmende Wirkung von Testosteron aufgeho-

ben werden. Es kommt demnach bei Gaben von reinen Antiandrogenen zu vermehrter Ausschüttung von Gonadotropinen. Deshalb eignen sich "reine" Antiandrogene nicht für die klinische Anwendung beim Mann - sie würden sogar in hohen Dosen über eine vermehrte Gonadotropinausschüttung zu einem androgenen Effekt führen - sondern nur solche Antianandrogene, die neben ihrer antiandrogenen noch eine gestagene und damit auch eine antigonadotrope Partialwirkung besitzen, wie etwa das Cyproteronacetat (V. BERSWORDT-WALLRABE und NEUMANN, 1967).

Histologische Untersuchungen am Nebenhodenepithel nach Antiandrogenapplikation sind uns nicht bekannt.

III. Bau des Nebenhodens der Ratte

1. Zytologie

Von REID und CLELAND (1957) sowie von SCHMID und TETTEH (1971) wurden 6 verschiedene Zellarten beschrieben, die in unterschiedlicher Verteilung in den jeweiligen Abschnitten des Nebenhodens vorkommen. Auch in dieser Arbeit konnten diese 6 Zellarten unterschieden werden.

Die wichtigste Zellform stellen die Hauptzellen dar. Sie bilden in allen Abschnitten des Nebenhodens den bei weitem größten Anteil des Epithels. Ihr Aussehen und ihre Proliferation sollen nach operativer und hormoneller Kastration untersucht werden. Das Aussehen wandelt sich beim intakten Tier vom Anfangsteil der Ductuli efferentes bis zum Samenleiter. Dieser Gestaltenwandel ist es, der die abschnittsweise Unterteilung der ableitenden Samenwege vorwiegend ermöglicht. Die prismatischen Hauptzellen besitzen einen runden bis ovalen vesiculären Kern, der relativ chromatinreich ist und im basalen Drittel der Zelle liegt. Stereozilienbesatz und Zellhöhe wechseln stark. Ebenso wechselt das Erscheinungsbild der im Lichtmikroskop sichtbaren Zellorganellen.

Die übrigen 5 Zellformen, die Flimmerzellen, die Basalzellen, die Apical-cells, die Klarzellen und die "Halo-cells" (REID und CLELAND 1957) sind für unsere Untersuchungen nur von untergeordneter Bedeutung. So lassen sich beispielsweise die Klarzellen bei der Charakterisierung einiger Nebenhodenabschnitte (IV, V, VI und VII) heranziehen. Ihre Funktion ist nicht im einzelnen bekannt (SCHMID und TETTEH, 1971).

2. Histologie

Den ersten Abschnitt des Nebenhodens bilden die Ductuli efferentes. SCHMID und TETTEH (1971) unterschieden zwei Anteile, einen hoden nahen und einen hoden ferneren. Der hoden nahe Anteil (DE_1) ist durch relativ weite Lumina, die mit hyaliner Masse angefüllt sind, gekennzeichnet. Die Kerne der Hauptzellen stehen in diesem Abschnitt zweireihig, und das Zytoplasma weist supranukleäre Vakuolen auf, die apikalwärts so stark zunehmen, daß die Zellgrenzen dort blasig aufgelöst scheinen.

Im hoden ferneren Anteil der Ductuli efferentes (DE_2) sind die Lumina wesentlich enger als im hoden nahen Bereich, haben mehr längs-ovale Form und sind nicht mehr mit einer zusammenhängenden hyalinen Masse ausgefüllt sondern enthalten diese nur noch netzartig verteilt. Erstmals treten aber in diesem Abschnitt Spermien auf. Am auffallendsten ist jedoch das Fehlen der supranukleären Vakuolen.

Bei der Einteilung des Ductus epididymidis halten wir uns an die von SCHMID und TETTEH 1971 getroffene Unterteilung in 7 Abschnitte, die weitgehend mit der Abschnitteinteilung von REID und CLELAND (1957) übereinstimmt.

Abschnitt I des Ductus epididymidis ist gekennzeichnet durch ein hohes, mehrreihiges Epithel (das höchste im Nebenhodengang), ein relativ weites Lumen mit glatter Begrenzung und durch die supranukleäre Aufhellungszone seiner hohen Hauptzellen.

Abschnitt II besitzt ein einreihiges, etwas niedrigeres Epithel und dadurch ein etwas weiteres Lumen. Anstatt der supranukleären Aufhellungen kennzeichnen ihn apikale Bläschen (Vakuolen).

Abschnitt III besitzt das niedrigste Epithel im Caput-Bereich. Es ist einreihig, flach, kubisch und zeigt ein supranukleäres Aufhellungsband. Das Lumen dieses Gangabschnittes ist sehr groß und seine Begrenzung glatt. Die Achse der Zellkerne liegt parallel zur Basalmembran.

Abschnitt IV reicht vom unteren Caput bis zum unteren Corpusteil. Er hat ein flaches einreihiges Epithel, das aber etwas höher ist als das des vorherigen Abschnittes. Charakteristisch sind die perinukleären Bläschen. Im Caputteil sind weiter einige Klarzellen zu sehen.

Abschnitt V liegt im unteren Corpus/Cauda-Bereich. Er hat zahlreiche Klarzellen und unterscheidet sich vor allem durch das Fehlen der perinukleären Bläschen vom vorherigen Abschnitt.

Abschnitt VI besitzt deutlich granulierte Kerne, ein glattes sackartig ausgeweitetes Lumen und eine dünne Muskelschicht.

Abschnitt VII entspricht weitgehend dem vorangegangenen und unterscheidet sich hauptsächlich durch ein faltig aufgeworfenes Epithel. Diesem letzten Abschnitt des Ductus epididymidis schließt sich der Ductus deferens an. Er verläuft neben dem Nebenhoden und besitzt eine auffallend dicke Muskelschicht.

IV. Fragestellung

Basierend auf der Arbeit von REID und CLELAND (1957) über die Histologie und Zytologie des Nebenhodens der normalen erwachsenen Ratte untersuchen wir die Morphologie des Nebenhodens 7 Tage nach operativer Kastration und nach 7-tägiger täglicher Antiandrogengabe. Entsprechende Untersuchungen am Nebenhoden kastrierter weißer Ratten sind uns aus der Literatur nicht bekannt.

SCHMID und TETTEH (1971) haben in ihrer autoradiographischen Arbeit die Wachstumsrate der Haupt- und Basalzellen in den einzelnen Abschnitten des Nebenhodens bei der geschlechtsreifen Ratte untersucht. Diese Arbeit soll nun zeigen, wie sich das Wachstumsverhalten der Hauptzellen unter experimentellen Bedingungen, wie 7-tägiger Kastration und 7-täglicher Applikation von Antiandrogenen, verhält. Damit soll ein Beitrag zur der Frage geleistet werden, ob die Wachstumsrate der Hauptzellen im Nebenhoden hormonabhängig ist.

SCHMID und TETTEH (1971) hatten einen unterschiedlichen Proliferations-Index der Hauptzellen im Verlauf des Ductus epididymidis festgestellt. Sie haben diesen Befund in dem Sinne interpretiert, daß die Proliferationsunterschiede durch unterschiedliche funktionelle Leistungen bedingt sein könnten, daß die hohe Proliferation im Anfang des Nebenhodenganges auf Sekretions- oder Resorptionsvorgängen beruht. Unsere Untersuchungen sollen prüfen, ob dieser Proliferationsunterschied auch nach Ausschaltung der exkretorischen Funktion der Testes (operative Kastration) und nach Ausschaltung der Testosteronwirkung (durch Antiandrogenwirkung) weiter besteht.

Schließlich untersuchen wir in dieser Arbeit, ob der Nebenhoden auf operative und hormonelle Kastration unterschiedlich reagiert. Auch zu dieser Frage ist uns aus der Literatur nichts bekannt.

V. Material und Methode

1. Autoradiographische Grundlagen

Die verschiedenen autoradiographischen Verfahren beruhen auf der Anwendung von radioaktiven Isotopen wie ^{32}P , ^{131}I , ^{14}C oder das in unseren Versuchen angewandte ^3H (Tritium). Die beim Zerfall dieser Isotope entstehende Strahlung wird mit Hilfe einer photographischen Emulsion nachgewiesen.

Das in unseren Versuchen verwandte Isotop ^3H gehört zu den weichen Beta-Strahlern. In einer Materie der Dichte 1 hat es eine mittlere Reichweite von ca. $1/\mu$ (SCHULTZE 1968).

REICHARD und ESTBRON haben 1951 festgestellt, daß Thymidin ein Vorläufer der DNS-Synthese ist. Nachdem nun die Markierung des Thymidin mit Tritium unabhängig voneinander in zwei Laboratorien gelang, war ein wichtiger Schritt in der Untersuchung der DNS-Synthese getan (FRIEDKIN, TILSON und ROBERTS 1956). Später konnte von FRIEDKIN, TILSON und ROBERTS (1956) sowie MC QUADE, FRIEDKIN und ATCHISON (1956) festgestellt werden, daß markiertes Thymidin nur in ganz geringem Maße in andere Bausteine als DNS und praktisch gar nicht in RNS eingebaut wird. Da also Thymidin als selektiver Vorläufer nukleärer DNS angesehen werden kann und gar nicht in RNS und nur in ganz geringem Umfang als Baustein für andere Substanzen fungiert, ist es sehr gut zur Markierung von Zellkernen geeignet, die sich in der DNS-Verdoppelungsphase, also in Vorbereitung auf die Mitose befinden. Von der DNS können wir annehmen, daß sie als genetisches Material äußerst geringen Stoffwechselvorgängen unterliegt. Markiertes Thymidin kann deshalb nur während der DNS-Verdoppelungsphase in die nukleäre

DNS eingebaut werden. Durch die Bestimmung des Prozentsatzes DNS - synthetisierender Zellkerne, d.h. im ARG ^3H -Thymidin - markierter Kerne (^3H -Index) lassen sich Aussagen über die Wachstumsrate einer Zellpopulation treffen.

2. Tiermaterial und Versuchsbedingungen

a) Versuchsanordnung

Untersucht wurde je ein Nebenhoden zweier operativ kastrierter und zweier hormonell kastrierter (Anti-androgen-Applikation) Inzuchtratten (WISTAR). Die operativ kastrierten Tiere waren zum Zeitpunkt des Versuchs 6 Monate, die AA-behandelten Ratten 8 Monate alt. Sie erhielten Altromin-Mischfutter und Wasser ad libitum (12-stündiger Tag/Nacht-Rhythmus, gleichbleibende Raumtemperatur (21°C)).

b) Kastration - operative Technik

Die beiden Tiere wurden am gleichen Tag vormittags um 9.00 Uhr operiert. Sie erhielten eine Äthernarkose und anschließend 7,5 mg Nembutal^R/100 g Körpergewicht. Nach Reflexprüfung wurden die Schichten der Bauchdecke durch Paramedianschnitt beiderseits eröffnet. Beide Hoden wurden vorsichtig aus dem Skrotum ins Abdomen hochgehoben. Die Nebenhoden wurden skellettiert und die Hodenpole dargestellt. Mittels Catgut^R wurde dann der Hodenpol jedes Hodens unterbunden und die beiden Hoden abgetrennt. Die verbliebenen Nebenhoden wurden ins Skrotum zurückverlagert. Die Wundversorgung der Bauchdecken geschah wie folgt:

Die innere Schicht wurde mit Catgut^R primär versorgt, die Hautnaht wurde mit Einzelknopfnähten mit Seidenfäden vorgenommen. Die Tiere überstanden die Operation gut.

c) Applikation von Antiandrogenen

Die beiden Tiere bekamen 7 Tage lang, am frühen Vormittag, 10 mg/die Gestagen-Antiandrogen SH 80714 ^{*)} (ein Cyproteronacetat) intragluteal, wobei täglich die Seite gewechselt wurde.

d) Autoradiographisch-technische Bearbeitung

Wir verabreichten jedem Tier genau eine Stunde vor der Tötung eine einmalige Injektion von je 500 μ Ci (6 Ci/m Mol) ^3H -Thymidin (SCHWARZ Bio Research, USA) intraperitoneal. Infolge des schnellen Abbaues des Thymidins wurde die radioaktive Versuchszeit von einer Stunde als geeignet angesehen (Lit. b. SCHULZE).

Die Tötung der Tiere erfolgte 7 Tage nach Versuchsbeginn im leichten Ätherrausch durch Dekapitierung. Unmittelbar nach der Tötung wurden die zu untersuchenden Organe entnommen.

3. Histologische Aufarbeitung und Anfertigung der Autoradiogramme (ARG's)

Die entnommenen Organe wurden sofort für 48 Stunden in einer neutralen 10%igen Formalinlösung bei 4⁰ Celsius fixiert; das Formalin wurde in diesem Zeitraum mehrfach erneuert (zum Austausch des evtl. nicht eingebauten ^3H -Thymidins wurde das Formalin mit 0,5 mg/ml inaktiven Thymidins versetzt). Es folgte eine 24 Stunden dauernde Wässerung mit fließendem Wasser. In der aufsteigenden Alkoholreihe - 2 St. 70%iger, 5 Std. 80%iger, 12 Std. 96%iger und 12 Std. 100%iger Alkohol - wurde den Organen Wasser entzogen. Nach

*) Dieses Präparat wurde uns freundlicher Weise von der Schering AG, Berlin zur Verfügung gestellt.

24 Stunden in Methylbenzoat wurden sie 40 Minuten in Benzol belassen, um dann je 24 Stunden in zunächst weichem und anschließend hartem Paraffin eingebettet zu werden.

Danach wurden Serienschritte (3μ Schnitttdicke) im Abstand von 500μ angefertigt; die Schnittebene wurde genau senkrecht zur Längsachse des Organs gewählt. Durch Vorversuche war geklärt worden, daß mit dieser Schnittführung alle Unterteilungen des Nebenhodens in morphologisch unterscheidbare Abschnitte erfaßt wurden.

Die auf Objektträger aufgezogenen Schnitte kamen für 24 Stunden in einen Brutschrank bei 60°C und wurden danach entparaffiniert (Xylol, absteigende Alkoholreihe, Aqua-dest.). Anschließend wurden sie wieder in eine Waschlösung mit inaktivem Thymidin ($0,5\text{ mg inaktives Thymidin/ml Aqua-dest.}$; Dauer: 1 Stunde) gelegt und dann in staubfreier Luft getrocknet.

Die Schnitte wurden mit "stripping-film" (Kodak AR 10) in der Dunkelkammer bei 16°C Raumtemperatur überzogen und im Kühlschrank bei 4°C in lichtdichten Behältern zusammen mit Ca SO_4 (Drierite^R) 18 Tage exponiert. Auf diese Weise wurden Nulleffekte durch Feuchtigkeit und Wärme fast gänzlich vermieden. Die ARG's wurden abschließend entwickelt, fixiert und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

4. Auswertung der Autoradiogramme

Von jedem Abschnitt des Nebenhodens wurden 10 000 Hauptzellen mit dem Lichtmikroskop bei einer 720-fachen Vergrößerung ausgewertet. Als markiert wurde eine Zelle dann angesehen, wenn mindestens 5 Silberkörner in der über dem Kern befindlichen Filmschicht lagen. Nulleffekte waren so gering, daß sie vernachlässigt werden konnten. An den 10 000 Hauptzellen/NH-Abschnitt/Tier bestimmten wir den ^3H -Index (Anteil der markierten Zellen in %).

VI. Ergebnisse

1. Histologische und zytologische Befunde am Nebenhoden der weißen Ratte 7 Tage nach operativer Kastration und 7 Tage nach täglicher Antiandrogengabe

Untersucht wurden Hämatoxylin-Eosin gefärbte Stufenschnitte durch den Nebenhoden. Die Ergebnisse sind als Übersicht in Tabelle Nr. I zusammengefaßt.

a) Histologische und zytologische Befunde nach operativer Kastration

Ductuli efferentes

Eine Unterscheidung zwischen einem hoden nahen und einem hoden fernem Anteil der Ductuli efferentes erscheint nicht mehr möglich. Die Ductuli efferentes wirken weit, ihre Anschnitte sind zumeist rund bis oval. Das Epithel ist unregelmäßig ein- bis zweireihig, die Zellkerne liegen im Bereich der Zellbasis; im Epithelverlauf sind sie unregelmäßig, unruhig angeordnet. Die Epithelzellen haben eine sehr unterschiedliche Zellhöhe und eine sich apikal fetzig auflösende Zellbegrenzung. In einzelnen Zellen findet man deutliche perinukleäre Vakuolenbildungen, so daß an manchen Stellen der Epithelverband durch besonders große intrazelluläre Vakuolen gesprengt zu werden scheint. Das Lumen der Ductuli efferentes ist bis auf eine sehr grobschichtige, unregelmäßig verteilte, kaum angefärbte Masse leer. Die Bindegewebssepten zwischen den Tubuli sind weit, zeigen zahlreiche Fibrozyten, Rund-Zellen. Eine Unterscheidung von Flimmerzellen und Hauptzellen ist nicht sicher möglich.

Abschnitt I

Die Anschnitte des Abschnitts I sind wesentlich kleiner im Durchmesser als die intakter Tiere; sie liegen durch weite Bindegewebspartien getrennt, während bei intakten Tieren nur schmale Bindegewebssepten zwischen den dicht gepackten, großen Abschnitten zu finden sind. Das Epithel ist - verglichen mit den anderen Abschnitten - immer noch auffallend hoch, wenn es auch etwas niedriger als bei intakten Tieren erscheint. Die Zellkerne im zusammengeschrumpft erscheinenden Epithelverband liegen dicht aneinander, teilweise übereinander; es besteht eine unregelmäßige Einreihigkeit. Die Zellkerne der Hauptzellen sind nach wie vor blasig, die Kernform ist jedoch unregelmäßiger als beim Normaltier. Auch hier findet sich noch eine supranukleäre Aufhellung des Zytoplasmas, die jedoch in supranukleäre Blasen überzugehen scheint. Die Epithelzellen weisen eine relativ scharfe, jedoch leicht unregelmäßige apikale Begrenzung auf. Stereozilien sind nicht mehr deutlich erkennbar, Basalzellen aber noch abgrenzbar. Die punktförmig verdichtete Chromatinstruktur ihrer Kerne fehlt fast vollständig, die Zellkerne wirken in ihrer Form unregelmäßig geschrumpft. Immer wieder finden sich in unterschiedlicher Höhe im Epithelverband chromatindichte runde Zellkerne (den Halo-cells entsprechend). Die Lumina sind leer.

Abschnitt II

Die Tubulusanschnitte in Abschnitt II sind kleiner als beim Normaltier und durch breitere Bindegewebsstraßen voneinander getrennt. Der Innenraum der Tubuli ist leer, enthält keine Spermien. Das Epithelband hat etwa die gleiche Breite wie beim Normaltier. Haupt- und Basalzellen sind zu unterscheiden, Stereozilien sind jedoch nicht mehr zu finden. Kleine, runde chromatindichte Kerne kommen hier und da in unterschiedlicher Höhe des Epithelverbandes vor (Halo-cells). Die Lumenbegrenzung ist nicht mehr so glatt

wie beim Normaltier, ist aber noch deutlich zu erkennen. Die Kerne der Hauptzellen haben ovale bis runde, etwas unregelmäßige Form und wie beim Normaltier ein blasiges Aussehen. Sie sind jedoch nicht nebeneinander- sondern teilweise übereinander geschichtet. Deshalb wirkt das Epithel leicht unruhig und unregelmäßig. Das Zytoplasma über den Kernen ist relativ unverändert; nach wie vor findet man apikale Bläschen. Die Kerne der Basalzellen sind kleiner, längs-oval bis dreieckig und chromatindicht.

Abschnitt III

Im Gegensatz zum Normal- und Antiandrogentier liegen die Anschnitte des Gangsystems in diesem Abschnitt durch breite Bindegewebsstraßen voneinander getrennt, so daß sie sich nur noch an einigen Stellen berühren. Insgesamt wirken die Anschnitte kleiner, abgerundeter, "zusammengeschnurrt". Die Kerne des begrenzenden Epithelbandes liegen dicht neben- und übereinander, so daß das Epithel nicht mehr so "aufgespannt" wirkt und angedeutet unregelmäßig 2-reihig wird. Die apikale Zellbegrenzung, die dicht über den Kernen liegt, ist unscharf und unregelmäßig, Stereozilien sind nicht nachweisbar. Das zusammengefallene Zytoplasma enthält keine supranukleären Aufhellungen mehr, andererseits aber oft einen schmalen, spaltförmigen leeren Raum um die Kerne. In unterschiedlicher Höhe des Epithels finden sich runde, chromatindichte Zellkerne, deren umgebendes Zytoplasma nicht beurteilt werden kann. Sie sind den Halo-cells der Normaltiere ähnlich. Die Lumina sind mit einer schwach bläulich gefärbten Masse ausgefüllt. Spermatozoen fehlen, ganz vereinzelt finden sich degenerierende Zellen, die sich scheinbar vom begrenzenden Epithelverband abgelöst haben.

Abschnitt IV

Das Aussehen der Anschnitte in Abschnitt IV hat sich bei einem der kastrierten Tiere - verglichen mit dem Normaltier - sehr stark verändert. Die Anschnitte sind wesentlich kleiner, rund bis oval und liegen in dem aufgelockerten Bindegewebe relativ weit voneinander entfernt. Durch das dichte, unruhige Neben- und Übereinanderliegen der Epithelzellen wird das epitheliale Band breit. Die Zellkerne liegen auffallend unregelmäßig übereinander getürmt. Das epitheliale Band wird immer wieder durch große intrazelluläre Vakuolenbildung aufgerissen. Die Zellkerne sind teils rund bis oval, teils ausgesprochen unregelmäßig geformt. Über ihnen findet sich nur noch ein schmaler Zytoplasmasaum. Das Zytoplasma ist "wolkig", apikal unregelmäßig begrenzt. Die Basalzellen lassen sich innerhalb des "wild geformten" Epithelverbandes nicht mehr sicher abgrenzen. Entwickelte Klarzellen - die beim Normaltier in diesem Abschnitt erstmals vorkommen - sind nicht aufzufinden. Zellen, ähnlich den Halo-cells, finden sich in unterschiedlicher Höhe des Epithels. Das Lumen der Anschnitte ist auffallend klein, wirkt leer.

Bei dem kastrierten Tier Nr. 62 sind die Rückbildungerscheinungen weniger stark ausgeprägt, die Vakuolen im Epithel kleiner, die Zellkerne etwas regelmäßiger gelegen und etwas weniger übereinandergetürmt, so daß der Epithelverband nicht so zerrissen und unruhig wirkt.

Abschnitt V

Die Tubulusanschnitte in Abschnitt V sind viel kleiner als beim Normaltier, wirken geschrumpft und sind durch breite Bindegewebsstraßen voneinander getrennt. Sie haben runde oder länglich-runde Form. Im Lumeninneren findet man keine Spermien. Der Epithelverband ist verbreitert. Klarzellen sind nicht ausgeprägt und Basalzellen schlecht zu unterscheiden. Zellen ähnlich Halo-cells sind vereinzelt zu fin-

den. Die runden, etwas unregelmäßigen Kerne der Hauptzellen liegen scheinbar wahllos über- und nebeneinander in der basalen Hälfte des epithelialen Bandes. Ihr Chromatin erscheint nicht wie beim Normaltier fein granuliert, sondern eher netzförmig oder teils auch wolkig. Das supranukleäre Zytoplasma-band ist etwa so hoch wie der Durchmesser der Kerne. Innerhalb des Epithelverbandes finden sich immer wieder Zellen mit vakuoliger Degeneration. Die großen Vakuolen mit zentralem pyknotischem Kern sind im basalen Anteil der Zellreihe vermehrt anzutreffen, scheinen die Zellreihe zu sprengen.

Abschnitt VI

Die Tubulusanschnitte sind in diesem Abschnitt genau wie im vorherigen durch breite Bindegewebfelder voneinander getrennt. Sie haben annähernd runde Form, sind weiter und von einer dünnen Muskelschicht umgeben. Im Lumeninneren findet man schwach bläulich angefärbte Masse und einige degenerierte Epithelzellen. Das Epithelband ist annähernd so hoch wie beim Normaltier. Es hat ebenso wie bei diesem eine scharfe, aufgesplitterte lumenwärtige Begrenzung. Haupt- und Basalzellen kann man noch unterscheiden, Klarzellen sind nicht abgrenzbar und Zellen, die den Halo-cells beim Normaltier entsprechen, sind vereinzelt vorhanden. Die Kerne der Hauptzellen sind unregelmäßig rund, zeigen noch eine schwache Punktierung des Chromatins und sind locker neben- und übereinander gefügt. Das Zytoplasma zeigt über den Kernen Vakuolisierung.

Abschnitt VII

Die Tubuli sind durch ausgedehnte Bindegewebfelder voneinander getrennt, haben runde bis ovale Form, sind von einer ausgeprägten Muskelschicht umgeben und bedeutend kleiner als beim Normaltier. In den Lumina findet man bei den einen Tier (Tier Nr. 61) lediglich ganz vereinzelt degenerierende Epithelzellen, jedoch keine Spermien, bei dem anderen Tier (Tier Nr. 62)

aber mäßig dicht gepackte Spermien, die leichte Strömungsfiguren zeigen. Das Epithelband hat etwa die Breite wie beim Normaltier, wobei die Kernschicht aber höher und die darüberliegende Zytoplasmaschicht niedriger ist. Haupt- und Basalzellen sind schlecht zu unterscheiden, Zellen entsprechend den Halo-cells nicht vorhanden und Klarzellen nicht mehr sicher erkennbar ausgeprägt. Die Kerne der Hauptzellen liegen basal neben- und teilweise übereinander, haben annähernd runde Form und ein netzartig strukturiertes Chromatin. In Kernnähe finden sich vakuolige Aufhellungen.

Ductus deferens

Der genau wie beim Normaltier von einer mächtig entwickelten zirkulären Muskelschicht umgebene Ductus deferens zeigt bei den beiden kastrierten Tieren ein unterschiedliches Aussehen.

Beim Tier Nr. 61 haben die Anschnitte des Ganges alle eine annähernd runde Form. Das Lumen ist nicht mehr so weit wie beim Normaltier und ist bis auf einzelne Samenzellen leer. Das Epithelband wirkt breiter (den größten Teil von ihm nehmen die Kerne der Hauptzellen ein). Das Zytoplasma ist besonders in Kernnähe vakuolig aufgelockert.

Auch beim kastrierten Tier Nr. 62 ist der Durchmesser des Ganges deutlich kleiner als beim Normaltier und das Epithel höher als bei diesem. Das Epithelband ist zusammen mit einem Bindegewebsstock in großen Falten aufgeworfen und ragt sternförmig ins Lumen. Im Lumeninneren liegen wieder Samenzellen, jedoch weniger gehäuft als beim Normaltier. Haupt- und Basalzellen sind bei beiden Tieren schlecht zu unterscheiden.

b) Histologische und zytologische Befunde nach hormoneller Kastration

Ductuli efferentes

Eine klare Unterteilung der Ductuli efferentes in einen hoden nahen Anteil (DE_1) und in einen hoden ferneren Anteil (DE_2) ist ebenso wie beim operativ kastrierten Tier nicht mehr sicher möglich. In dem DE_1 entsprechenden Bereich sind einzelne Anschnitte noch relativ gut erhalten. Das Epithel zeigt eine angedeutete Fältelung und damit eine unruhigere Anordnung der zumeist basal aufgereihten Zellkerne. Das Zytoplasma ist wie beim Normaltier durch Vakuolen aufgehellte, die apikalen Zellgrenzen sind noch stärker vakuolig aufgelöst. Die Lumina sind mit schwach angefärbter hyaliner Masse angefüllt. Mit zunehmendem Abstand vom Hoden kommt es zur Auflösung der hyalinen Masse im Lumen und einer mehr netzförmigen Verteilung. Die epitheliale Wandung fällt zusehend stärker zusammen; damit kommt es zu einer unregelmäßigeren äußeren und inneren Lumenstruktur. Der epitheliale Zusammenhalt wird immer wieder durch intrazelluläre Blasenbildung gesprengt.

Der DE_2 entsprechende Bereich ist gegenüber dem Normaltier kaum verändert. Sein Gangsystem ist leicht geschrumpft. Die Zellkerne liegen dichter und unregelmäßiger zusammen und einige große intrazelluläre Vakuolen fallen auf. Die apikale Zellbegrenzung ist unscharf und verwaschen. In den Lumina findet man eine etwas verschwommene, netzartig verteilte, leicht bläulich angefärbte, hyaline Masse sowie einzelne Spermien.

Abschnitt I

Das Epithel ist in diesem Abschnitt genau wie beim Normaltier am höchsten. Es ist anfangs angedeutet zweireihig, mit zunehmender Entfernung vom Hoden wird es jedoch

mehr einreihig und seine Höhe niedriger. Die Kerne der Hauptzellen liegen basal, wirken weniger blasig und sind kleiner als beim Normaltier. Supranukleäre Aufhellungen sind deutlich ausgeprägt. Die apikale Zellbegrenzung ist scharf, Stereozilien sind nur noch angedeutet, büschelförmig verklumpt vorhanden. In einzelnen Zellen findet man große Vakuolen nahe den Zellkernen, die das Zellgefüge zerstören. Die Abgrenzung von Basalzellen ist möglich. Die in ihren dreieckigen Kernen beim intakten Tier auffallende punktförmige Chromatinverdichtung ist bei den Antiandrogentieren verwaschener, manchmal kaum erkennbar. Einzelne chromatindichte, rundkernige Zellen ohne abgrenzbares Zytoplasma - den Halo-cells der intakten Tieren entsprechend - finden sich in unterschiedlicher Höhe des Epithelverbandes. Im Lumeninneren liegen angehäuften Spermienmassen, die Strömungsfiguren erkennen lassen. Sie scheinen aber nicht mehr so dicht gelagert zu sein wie beim Normaltier.

Abschnitt II

Die Tubulusanschnitte in Abschnitt II liegen locker aneinandergefügt. Die ausgesparten Zwischenräume sind nur teilweise durch etwas ödematös aufgequollenes Bindegewebe ausgefüllt.

Gegenüber Abschnitt I ist das Epithel niedriger und einreihig geworden. Stereozilien sind nicht mehr so viel vorhanden und nicht mehr so deutlich sichtbar wie beim Normaltier. Sie machen genau wie im vorherigen Abschnitt einen verklebten und verkumpten Eindruck. Haupt- und Basalzellen sind zu unterscheiden und den Halo-cells entsprechende Zellen vorhanden. Die Kerne der Hauptzellen liegen im basalen Drittel der Zellen dicht aneinandergelehnt, haben annähernd runde Form und ein blasiges Aussehen. Das Zytoplasma der Hauptzellen zeigt nicht wie im

vorherigen Abschnitt supranukleäre Aufhellungen. Als Charakteristikum treten aber in diesem Abschnitt apikale Bläschen auf. In ihrer Anzahl kann man keinen wesentlichen Unterschied zum Normaltier feststellen. In der Mitte des Lumeninneren findet man Spermien mit angedeuteten Strömungsfiguren.

Abschnitt III

Die Anschnitte der Tubuli erreichen in diesem Abschnitt ihre größte Weite. Sie sind so dicht aneinander gedrängt, daß ihre Form ein angedeutet kantiges Aussehen erhält. Form und Weite der Lumina lassen aber keinen Unterschied zum Normaltier erkennen. Spermien scheinen ebenso reichlich im Tubulusinneren vorhanden zu sein wie beim intakten Tier. Das Epithel ist einreihig, sehr flach und wirkt etwas niedriger. Haupt- und Basalzellen sind zu unterscheiden, Halo-cells vorhanden. Die Kerne der Hauptzellen liegen an ihrem basalen Ende, haben eine platt-ovale Form und ihre Längsachse liegt parallel zur Basalmembran. Sie wirken schrumpelig, ihre Kernmembran unregelmäßig gefaltet. Dicht über den eng aneinander gereihten Kernen zeigt das Zytoplasma eine bandförmige Aufhellungszone. Deutliche Unterschiede im Vergleich zum Normaltier lassen sich am Epithel nicht erkennen.

Abschnitt IV

Die Anschnitte in diesem Abschnitt sind ebenso wie im vorherigen dicht aneinander gedrängt, so daß nur noch ein spaltförmiger Raum zwischen ihnen liegt und sie eine mehr vieleckige als runde Form haben. Ihre Weite hat jedoch gegenüber der in Abschnitt III deutlich abgenommen. Die Spermien im Lumeninneren sind wie beim Normaltier in aufgelockerten, unregelmäßigen Strömungsfiguren angeordnet. Das Epithel ist einreihig und nicht erkennbar niedriger als beim intakten Tier. Nach apikal ist es

deutlich abgegrenzt. Die Kerne der Hauptzellen liegen im basalen Teil, sind dicht nebeneinander gereiht, haben ovale bis runde Form und ihr Chromatin erscheint fast homogen verteilt. Perinukleäre Bläschen sind vorhanden. Basalzellen sind deutlich von den Hauptzellen zu unterscheiden und Halo-cells liegen in unterschiedlicher Höhe des Epithelbandes. Klarzellen - die beim Normaltier erstmals in diesem Abschnitt auftreten - sind nicht sicher erkennbar.

Abschnitt V

Die Tubulusanschnitte sind hier nicht mehr so dicht aneinander gedrängt wie im vorherigen Abschnitt. In den Zwischenfeldern liegt etwas ödematös aufgequollenes Bindegewebe. Die Form der Anschnitte ist unregelmäßig rund bis oval. Das Tubulusinnere wird bis auf eine schmale Randzone von Spermienmassen ausgefüllt, die angedeutete Strömungsfiguren zeigen. Im Epithel sind Klarzellen deutlich ausgeprägt, Haupt- und Basalzellen gut zu unterscheiden. Den Halo-cells entsprechende Zellen sind immer wieder zu finden. Das Epithelband scheint etwas niedriger als beim Normaltier zu sein und seine lumenwärtige Begrenzung ist nicht mehr so scharf. Die Kerne der Hauptzellen liegen im basalen Teil der Zellen, haben oval abgeplattete Form und ihre Längsachse liegt parallel zur Basalmembran. Ihr Chromatingefüge ist ziemlich dicht und netzartig strukturiert. Das niedrige Zytoplasma zeigt um die Kerne vakuolige Gebilde, die die Kerne eindellen (perinukleäre Bläschen).

Abschnitt VI

Die Anschnitte liegen in diesem Abschnitt weiter auseinander als im vorherigen, haben eine unregelmäßige Form, sind sackartig erweitert und sind noch mehr mit Spermien-

massen angefüllt. Diese liegen jetzt in vielen Anschnitten bis dicht an die epitheliale Wandung. Erstmals sind die Tubuli von einer Muskelschicht umgeben, die allerdings noch ziemlich dünn ist. Das Epithel ist einreihig flach. Es ist niedriger als im vorangegangenen Abschnitt und scheint auch niedriger als im entsprechenden Abschnitt beim intakten Tier. Seine apikale Begrenzung ist deutlich. Haupt- und Basalzellen sind unterscheidbar, Klarzellen vorhanden. Den Halo-cells entsprechende Zellen kommen vor. Die Kerne der Hauptzellen sind flach oval und oft dicht an die Basalmembran gedrängt. Teils liegen sie direkt nebeneinander, teils sind sie durch kleine Zwischenräume getrennt. Ihr Chromatin erscheint dicht und die beim Normaltier vorhandene grobe Granulierung ist noch - wenn auch verwaschen - erkennbar. Der Zytoplasmasaum ist unterschiedlich breit. An den schmälere Stellen sieht er dicht und kompakt aus, an den breiteren hat er netzartige Struktur und weist kleine rissige Vakuolen auf.

Abschnitt VII

Die Anschnitte der Tubuli sind in diesem Abschnitt wie beim Normaltier durch schmale Bindegewebszüge voneinander getrennt. Sie sind sackartig weit und sehr unregelmäßig und von einer dicken Muskelschicht umgeben. Der Innenraum der Tubuli ist bis auf eine schmale Randzone ganz mit Spermienmassen angefüllt, die Strömungsfiguren zeigen. Das Epithel ist einreihig und scheint etwas niedriger zu sein als beim Normaltier. Seine apikale Begrenzung ist deutlich. Als Charakteristikum zeigt es - wie beim Normaltier - faltenförmige Aufwerfungen. Es ist teilweise von dem umgebenden Bindegewebe abgelöst. Haupt- und Basalzellen sind zu unterscheiden, ausgeprägte Klarzellen kommen vereinzelt vor, den Halo-cells entsprechende Zellen sind jedoch nicht zu finden. Die Kerne der Hauptzel-

len liegen im basalen Teil, sind länglich, abgeplattet und zeigen verwaschene Chromatinverdichtungen. In Kernnähe weist das Zytoplasma feine vakuolige Aufhellungen auf.

Ductus deferens

Der Ductus deferens hat genau wie beim Normaltier eine mächtig entwickelte zirkuläre Muskelschicht, ein einreihiges Epithel mit glatter, scharfer Lumenbegrenzung. Haupt- und Basalzellen sind gut zu unterscheiden. Die Kerne der Hauptzellen liegen in der unteren Hälfte des Epithelverbandes und sind durch Zwischenräume, die ungefähr das ein- bis zweifache des Kerndurchmessers betragen, voneinander getrennt. Sie haben platte längs-ovale Form. Die beim Normaltier vorhandene scharfe Punktierung ist verwaschener. Das Zytoplasma ist vakuolisiert, besonders im basalen Zellbereich. Das Lumen enthält reichliche Spermienmassen mit angedeuteten Strömungsfiguren.

Tabelle Nr. I

Hauptmerkmale der einzelnen Nebenhodenabschnitte bei normalen geschlechtsreifen, operativ kastrierten und hormonell kastrierten Ratten

Abschn. des NH	Normale geschlechtsreife Tiere	hormonell kastrierte Tiere	operativ kastrierte Tiere
DE	Unterscheidung von DE ₁ und DE ₂ , <u>DE</u> ₁ hyaline Masse im Lumen, keine Spermien, Epithel unregelmäßig zweireihig, <u>DE</u> ₂ keine hyaline Masse im Lumen, wenig Spermien, Epithel zweireihig,	Keine Unterscheidung von DE ₁ und DE ₂ , wenig hyaline Masse im Lumen, keine Spermien, Epithel unregelmäßig, teilweise aufgesprengt,	Keine Unterscheidung von DE ₁ und DE ₂ , vereinzelte wenig hyaline Masse im Lumen, keine Spermien, Epithelverband aufge- sprengt, apikal fettige Zellauflösung,
I	Spermienmassen im Lumen, supranukleäre Aufhel- lungen,	Spermienmassen im Lumen, supranukleäre Aufhel- lungen noch deutlich, Anschnitte ähnlich wie beim Normaltier,	keine Spermien im Lumen, supranukleäre Aufhellun- gen lösen sich blasig auf, Anschnitte kleiner als beim Normaltier, durch weite Bindegewebsstraßen getrennt,

Abschn. des NH	Normale geschlechtsreife Tiere	hormonell kastrierte Tiere	operativ kastrierte Tiere
II	apikale Bläschen, relativ hohes, einreihiges Epithel, Spermienmassen mit angedeu- teten Strömungsfiguren,	apikale Bläschen gut sichtbar, Epithel niedriger als beim Normaltier Spermienmassen mit ange- deuteten Strömungsfiguren, Tubulusanschnitte locker aneinander gefügt,	apikale Bläschen noch sichtbar, Epithel unruhig und unre- gelmäßig keine Spermien, Anschnitte kleiner als beim Normaltier, durch breite Bindegewebsstraßen getrennt,
III	supranukleäres Aufhel- lungsband, Kernachse parallel zur Basalmembran, weites Lumen, Spermienmassen mit Strö- mungsfiguren	supranukleäres Aufhel- lungsband noch sichtbar, Kernachse parallel zur Basalmembran, weites Lumen, Anschnitte dicht aneinander ge- drückt, Spermienmassen mit Strö- mungsfiguren	supranukleäres Aufhel- lungsband nicht mehr sicht- bar Kernachse meist noch parallel zur Basalmembran Anschnitte durch breite Bindegewebsstraßen ge- trennt, Lumen enger, keine Spermien, vereinzelt degenerierte Epithelzellen im Lumen,

Abschn. des NH	Normale geschlechtsreife Tiere	hormonell kastrierte Tiere	operativ kastrierte Tiere
IV	Klarzellen im Caputteil, Spermienmassen mit Strömungsfiguren, flaches, einreihiges Epithel, perinukleäre Bläschen,	Klarzellen nicht erkennbar ausgeprägt, Spermienmassen mit Strömungsfiguren, Epithel einreihig, unregelmäßig, perinukleäre Bläschen,	Klarzellen nicht erkennbar ausgeprägt, keine Spermien, Epithelband wirkt breit und unregelmäßig, keine perinukleären Bläschen
V	zahlreiche Klarzellen, perinukleäre Bläschen fehlen, Spermienmassen mit Strömungsfiguren,	reichlich Klarzellen, um Kerne Vakuolen, die den Kern eindellen, Spermienmassen mit Strömungsfiguren,	Klarzellen nicht erkennbar, keine perinukleären Bläschen, keine Spermien,
VI	dünne Muskelschicht, Kerne grob granuliert, Klarzellen sichtbar, Spermienmassen mit Strömungsfiguren,	dünne Muskelschicht, Granulierung der Kerne verwaschen, Klarzellen sichtbar, Spermienmassen mit Strömungsfiguren,	dünne Muskelschicht, Kerne schwach punktiert, Klarzellen nicht abgrenzbar, keine Spermien,

Abschn. des NH	Normale geschlechtsreife Tiere	hormonell kastrierte Tiere	operativ kastrierte Tiere
VII	dicke Muskelschicht, Epithel faltig aufgewor- fen, Klarzellen vorhanden, Spermienmassen mit Strö- mungsfiguren,	dicke Muskelschicht, Epithel faltig aufgewor- fen, Klarzellen vorhanden, Spermienmassen mit Strö- mungsfiguren,	dicke Muskelschicht, Epithel unregelmäßig, aufge- lockert, Klarzellen nicht sichtbar, bei Tier Nr. 61 keine Spermien, bei Tier Nr. 62 mäßig viel Spermien,
DD	mächtige Muskelschicht, Punktierung der Kerne, viele Klarzellen, Lumen sternförmig, Spermienmassen mit Strö- mungsfiguren,	mächtige Muskelschicht, Punktierung der Kerne ver- waschen, viele Klarzellen, Lumenbegrenzung wellen- förmig, Spermienmassen mit Strö- mungsfiguren,	mächtige Muskelschicht, nur noch angedeutete Punktierung der Kerne, Klarzellen nicht ausge- prägt, bei Tier Nr. 61 Lumen wellenförmig begrenzt, bei Tier Nr. 62 Lumen sternförmig, bei Tier Nr. 61 vereinzelt Spermien, bei Tier Nr. 62 Spermienmassen in Lumen- mitte,

2. Autoradiographische Befunde

a) Autoradiographische Befunde am Nebenhoden der operativ kastrierten Ratten

In den Ductuli efferentes, im Ductus epididymidis und im Ductus deferens beobachteten wir in allen untersuchten Bereichen vereinzelt markierte Hauptzellen. Die markierten Zellkerne waren jedoch deutlich seltener als beim intakten Tier, so daß die Proliferationsrate der hodennahen ableitenden Samenwege bei der operativ kastrierten Ratte deutlich erniedrigt ist.

Die Basalzellen waren in einzelnen Bereichen des Gangsystems kaum sicher von den Hauptzellen abzugrenzen, jedoch fanden wir einige wenige, markierte Basalzellen.

Bei der Bestimmung des ^3H -Indexes der Hauptzellen fanden wir durch die Auszählung von 10 000 Zellen pro untersuchtem Abschnitt die obige Beobachtung - daß die Hauptzellen beim kastrierten Tier seltener markiert sind als beim intakten Tier - quantitativ bestätigt. Diese quantitativen Ergebnisse sind in Tabelle Nr. II und in Graphik Nr. III dargestellt.

Die Erniedrigung der Proliferationsrate der Hauptzellen bei der kastrierten Ratte umfaßt alle Bereiche des hodennahen ableitenden Gangsystems, also die Ductuli efferentes, den Ductus epididymidis und den nebenhodennahen Ductus deferens. Die Proliferationsunterschiede innerhalb des Nebenhodens, die bei der erwachsenen, intakten Ratte gefunden wurden, sind aufgehoben, das Proliferationsniveau eingeebnet.

Bemerkenswert ist die Diskrepanz in der Höhe des ^3H -Indexes der Hauptzellen im Ductus deferens beider untersuchter kastrierter Tiere (Werte). Wegen dieser großen Divergenz und wegen der schon beschriebenen Unterschiede im Lumeninhalt wurde aus diesen Ergebnissen kein Mittelwert errechnet, in die graphische Darstellung kein Mittelwert eingetragen.

b) Autoradiographische Befunde am Nebenhoden der hormonell kastrierten Ratte

Markierte Hauptzellen fanden sich in allen untersuchten Abschnitten des hodennahen ableitenden Gangsystems. Bis auf den ersten Abschnitt im Nebenhodengang war der ^3H -Index der Hauptzellen deutlich niedriger als beim Normaltier, die Werte waren denen der operativ kastrierten Tiere vergleichbar (siehe Tabelle Nr. III und Graphik Nr. II). Bemerkenswert war jedoch die hohe Proliferation im Abschnitt I des Nebenhodens; die Proliferationsrate erreichte den Wert des Normaltieres. Auffallend ist weiterhin, daß bei beiden Tieren der Ductus deferens eine niedrige Wachstumsrate der Hauptzellen aufweist. Die Ergebnisse zeigen also, daß beim hormonell kastrierten Tier die Proliferations-Unterschiede der Hauptzellen im Nebenhodengang nicht aufgehoben sind.

Die Basalzellen waren bei dieser Tiergruppe noch relativ gut von den Hauptzellen zu unterscheiden; ganz vereinzelt fanden sich markierte Zellkerne. Es schien dabei so zu sein, daß die markierten Basalzellen beim hormonell kastrierten Tier - verglichen mit der intakten Ratte - seltener auffindbar waren.

Tabelle Nr. II

³H-Index 10 000 Hauptzellen

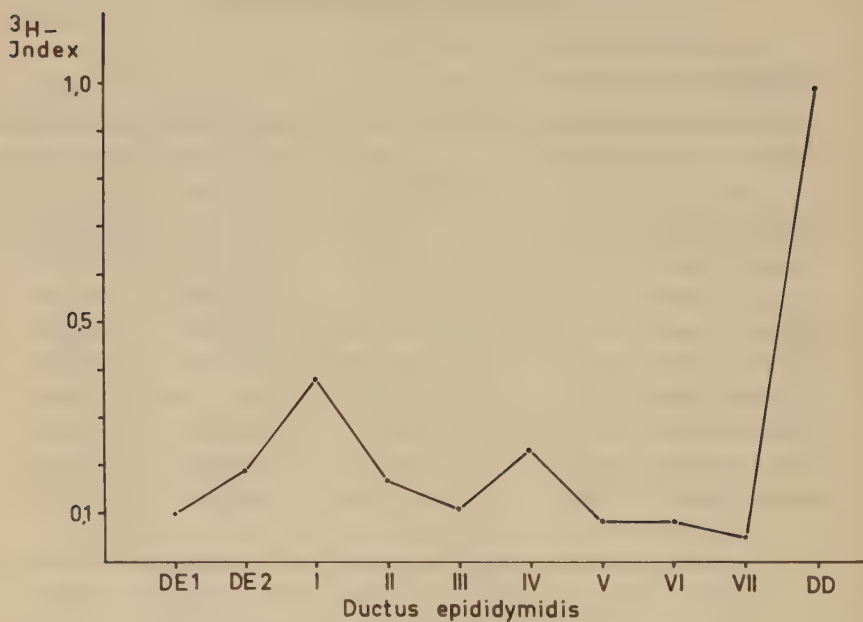
operative Kastration

Nebenhodenabschnitte	Tier Nr. 61	Tier Nr. 62	Mittelwert
Ductuli eff. (DE)	0,02	0,11	0,065
Ductus epid. I	0,02	0,06	0,04
Ductus epid. II	0	0,02	0,01
Ductus epid. III	0,01	0,02	0,015
Ductus epid. IV	0,02	0,08	0,05
Ductus epid. V	0,01	0	0,005
Ductus epid. VI	0	0,02	0,01
Ductus epid. VII	0,02	0,06	0,04
Ductus def. (DD)	0,03	1,05	

Tabelle Nr. III

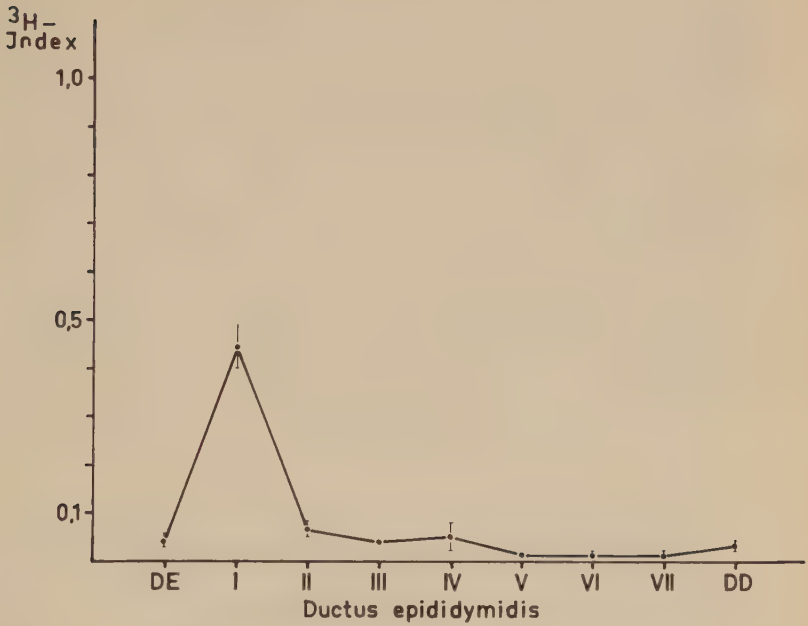
hormonelle Kastration

Nebenhodenabschnitte	Tier Nr.100	Tier Nr.101	Mittelwert
Ductuli eff. (DE)	0,03	0,05	0,04
Ductus epid. I	0,40	0,49	0,445
Ductus epid. II	0,08	0,05	0,065
Ductus epid. III	0,04	0,04	0,04
Ductus epid. IV	0,08	0,02	0,05
Ductus epid. V	0,01	0,01	0,01
Ductus epid. VI	0	0,02	0,01
Ductus epid. VII	0,02	0	0,01
Ductus def. (DD)	0,04	0,02	0,03



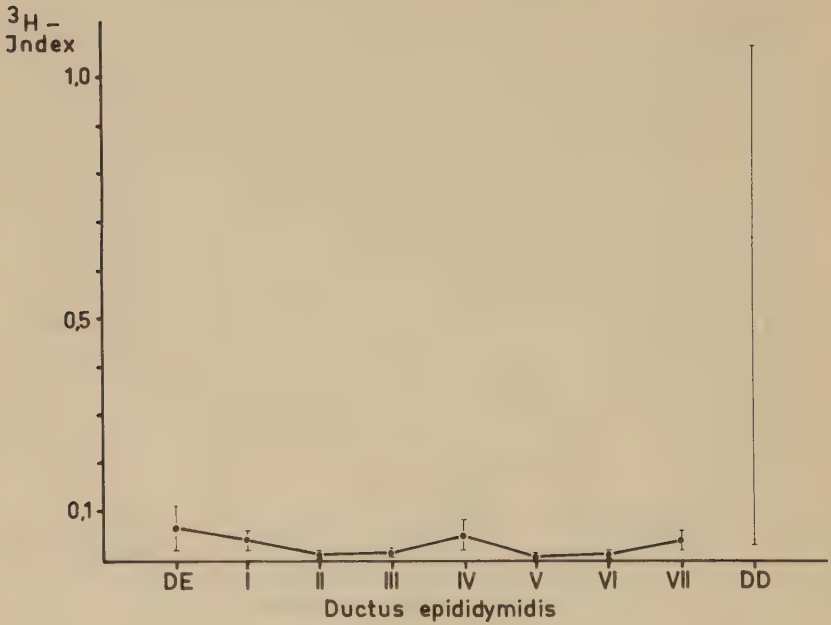
Graphik Nr. I

Darstellung des ^3H -Index der Hauptzellen des Nebenhodenepithel der erwachsenen geschlechtsreifen weißen Ratte (Mittelwert) (SCHMID und TETTEI).



Graphik Nr. II

Darstellung des ^3H -Index der Hauptzellen des Nebenhodenepithel der erwachsenen weißen Ratte 7 Tage nach täglicher Antiandrogengabe (Mittelwert und Streuwerte).



Graphik Nr. III

Darstellung des ^3H -Index der Hauptzellen des Nebenhodenepithel der erwachsenen weißen Ratte 7 Tage nach operativer Kastration (Mittelwert und Streuwerte).

VII. Diskussion

SCHMID und TETTEH (1971) haben die Wachstumsverhältnisse in den einzelnen Abschnitten des Nebenhodens der normalen geschlechtsreifen weißen Ratte untersucht und dabei in den verschiedenen Abschnitten unterschiedliche Proliferationsraten festgestellt. Da der Nebenhoden zu den Erfolgsorganen der androgenen Hormone gehört, stellt sich die Frage, welchen Einfluß diese Hormone bzw. ihr Ausfall oder ihre Reduktion auf die Proliferation der Epithelzellen, besonders der Hauptzellen, in den einzelnen Nebenhodenabschnitten haben. Zu diesem Zweck wurden die hoden-nah ableitenden Samenwege je zweier männlicher Inzuchtratten (Wistar) 7 Tage nach Kastration und nach 7-tägiger Applikation von täglich 10 mg Gestagen-Antiandrogen (SH 80 714, ein Cyproteronacetat) untersucht.

Zunächst wurden die histologischen und zytologischen Befunde beschrieben, wie sie an Hämatoxylin-Eosin gefärbten 3 μ dicken Paraffinschnitten erhoben wurden. Im Anschluß daran wurde - für jeden Abschnitt des hodennahen, ableitenden Gangsystems getrennt - der Markierungsindex der Hauptzellen im ^3H -Thymidin markierten Autoradiogramm durch Auszählung von je 10 000 Zellen ermittelt. Ausgewertet wurden Hämatoxylin-Eosin-gefärbte Autoradiogramme, die nach Applikation von ^3H -Thymidin mit dem stripping-film AR 10 (KODAK) hergestellt wurden. Die untersuchten Nebenhoden-Ebenen lagen senkrecht zur Längsachse des Organes im Abstand von 500 μ .

Bei den operativ kastrierten männlichen Ratten waren die ableitenden Samenwege 7 Tage nach der Kastration morphologisch deutlich verändert. Allen Abschnitten gemeinsam war eine Verkleinerung des Durchmessers des Gangsystems, damit verbunden eine starke Verbreiterung der bindegewe-

bigen Septen zwischen den Anschnitten. Durch das verkleinerte Lumen waren die Zellen des begrenzenden Epithelbandes dichter aneinandergerückt, teilweise übereinandergetürmt, so daß die regelmäßige Einreihigkeit des Epithels der Kontroll-Tieren in eine unregelmäßige Mehrreihigkeit übergeht.

Obgleich die einzelnen Zellen nicht sicher voneinander abzugrenzen sind, läßt sich feststellen, daß die Zellhöhe im Anfangsteil des Ductus epididymidis (Abschnitt I und II) niedriger geworden ist; dagegen scheinen die nicht aneinandergelagerten Zellen in den Bereichen, die beim intakten Tier durch ein weites Lumen und durch pralle Spermienfüllung ausgezeichnet sind, höher zu sein, wobei das Gangsystem geschrumpft wirkt, das Lumen leer ist.

Das epitheliale Band wirkt in allen Bereichen - besonders deutlich aber im Bereich des Abschnitts IV und V zerrissen; große vakuolige Risse trennen den Zusammenhalt der Epithelzellen in kurzen Abschnitten. Dabei scheinen die Vakuolen interzellulär zu entstehen, zunächst an der Basis des Epithelbandes aufzutreten. Ein weiteres auffälliges Merkmal ist die Rückbildung von Zellorganellen, die das Epithel des Nebenhodens beim intakten Tier in den einzelnen Abschnitten charakterisieren. So verschwinden die Stereozilien - die im Anfang des Nebenhodens besonders hoch und gut ausgebildet waren - fast völlig; die gleiche Beobachtung gilt für alle übrigen untersuchten Abschnitte. Die supranukleäre Aufhellungszone in den Hauptzellen des Anfangsteiles des Nebenhodens - vermutlich der GOLGI-Apparat - bildet sich weitgehend zurück - zusammen mit dem Schrumpfen des hohen supranukleären Zytoplasmas. Auch die apikalen Bläschen des Abschnitts II, die perinukleären Bläschen der Abschnitte IV und V verschwinden fast völlig.

Die Zellkerne sind ebenfalls verändert. Sie sind kleiner, chromatindichter; in den Bereichen, in denen die beim Normaltier vorhandene Abflachung des Epithels aufgehoben war, wirken die Zellkerne weniger flach-oval, mehr abgerundet. Teilweise erscheinen die Zellkerne nicht mehr blasig, prall, sondern geschrumpft mit unregelmäßig verlaufender Kernmembran. In den distalen Abschnitten des Nebenhodens (Abschnitt VI und VII) ist die punktförmige Chromatinstruktur der Kerne verwaschener, kaum noch erkennbar.

Bei beiden Tieren waren die Rückbildungserscheinungen nicht gleich stark ausgeprägt. Obgleich bei beiden kastrierten Tieren die Unterschiede zum Normaltier sehr auffällig waren, schien das Epithel des einen Tieres (Nr. 62) weniger Vakuolen aufzuweisen, die Zerrissenheit des epithelialen Bandes weniger stark ausgeprägt.

Die Lumina des Ganges sind bei den operativ kastrierten Tieren am 7. postoperativen Tag leer; nur noch bei einem Tier sind im letzten Abschnitt Spermatozoen nachweisbar, die noch immer in den Ductus deferens ausgeworfen werden. Der Ductus deferens dieses Tieres zeigt deutliche Zeichen der Kontraktion (sternförmige Gestalt des Lumens durch das aufgefaltete Epithel).

Unsere histologischen und zytologischen Befunde bei der operativ kastrierten Ratte waren denen vergleichbar, die HOLSTEIN (1964) beim Kaninchen erhoben hat. Er untersuchte allerdings in erster Linie den Caputbereich und fand eine Verkleinerung der Zellhöhe, chromatindichtere Kerne und Schrumpfen der Stereozilien. Wir fanden zusätzlich, daß die für die Ratte typischen Klarzellen nach Kastration nicht mehr sicher nachweisbar sind, bzw. im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt nicht mehr identifizierbar sind.

Beim Antiandrogen behandelten Tier waren die Rückbildungserscheinungen - verglichen mit dem kastrierten Tier - weniger stark ausgebildet; das Epithel glich noch sehr stark dem der intakten Ratte. Die Lumenweite war gegenüber dem Normaltier nicht auffällig verändert, die Anschnitte des Gangsystems waren unverändert in ihrer Größe. Im Lumen fanden sich reichlich Spermatozoen. In Abschnitt I und II wirkten die Epithelzellen etwas niedriger, die Stereozilien standen nicht mehr so dicht, waren verklumpt, die supranukleäre Aufhellung in Abschnitt I schien leicht rückgebildet. In Abschnitt V waren gut ausgebildete Klarzellen erkennbar, ja sie schienen sogar im gesamten Caudabereich gegenüber dem Normaltier vermehrt.

Die operative Kastration führt am 8. Untersuchungstag zu einer fast gleich starken Depression der Samenblasenproliferation (ARNOLD und SCHMID, persönliche Mitteilung). Unter der Voraussetzung, daß die Proliferationshöhe der Samenblase ein Maß für die Wirkung androgener Hormone ist, können wir für unseren Versuch demnach annehmen, daß nach der operativen Kastration am 8. Versuchstag nur noch ein sehr geringer Androgenspiegel besteht und daß andererseits bei der hormonellen Kastration eine nahezu maximale Blockierung der Testosteronwirkung erreicht wird. Obgleich also bei den operativ kastrierten Ratten und bei den hormonell kastrierten Ratten die Testosteronwirkung fast völlig ausfällt bzw. aufgehoben wird, unterscheiden sich die beiden Tiergruppen in ihrer Histologie und Zytologie der ableitenden Samenwege sehr stark. Die hormonelle Kastration beeinflußt das Aussehen (Zellhöhe, Zellorganellen, Klarzellen) weniger stark als eine gleich lang wirkende operative Kastration.

Die Interpretation dieser Feststellung erscheint schwierig. Die operativ kastrierten Tiere unterlagen einerseits dem Narkose- und Operationsstreß (SCHMID und RATHGEBER, 1972), andererseits den veränderten Bedingungen der Blutzirkulation, die durch das Abbinden der testikulären Gefäße zustande gekommen sind. MACMILLAN (1954) beschreibt, daß bei der Ratte die den größten Teil des Nebenhodens versorgende Nebenhodenarterie aus der Arteria testicularis entspringt, so daß durch die Unterbindung des letztgenannten Gefäßes die Nebenhoden-Arterie durch Rückstau mit beeinflusst wird. In gleicher Weise hängen Lymphgefäßversorgung und nervale Versorgung von Hoden und Nebenhoden miteinander zusammen (SETCHELL, HODSON, 1970).

Demgegenüber unterliegen die Antiandrogen-Tiere nur dem Streß der täglichen Injektion.

Als weiterer Unterschied in unseren beiden Experimenten ist der sofortige und totale Ausfall der exkretorischen Hodenfunktion nach operativer Kastration zu berücksichtigen. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen verlassen beim kastrierten Tier die letzten Samenzellen den letzten Abschnitt des Nebenhodens. Demgegenüber finden sich bei den mit Antiandrogen behandelten Tieren noch in allen Abschnitten reichlich Spermien. Da bekannt ist, daß die Ausschleusung der Samenzellen aus den Testes zu einem wesentlichen Teil durch ein Ausschweben in einem Flüssigkeitsstrom von den Testes in den Nebenhoden erfolgt (SETCHELL 1970) müssen wir annehmen, daß dieser Flüssigkeitsstrom durch den Nebenhoden beim Antiandrogen behandelten Tier noch - wenn vielleicht auch vermindert - besteht, während er bei den kastrierten Tieren "operativ" unterbunden wurde. An das Nebenhoden-Epithel der Antiandrogen behandelten Tiere werden also weiterhin funktionelle Ansprüche gestellt, wie sie im Zusammenhang mit der Nebenhoden-Passage als Resorptions- und Sekretionsvorgänge diskutiert werden.

Die Unterschiede in der Morphologie der hodennahen ableitenden Samenwege zwischen unseren operativ und hormonell kastrierten Tieren könnten also - da die hormonelle Situation vergleichbar erscheint - durch unterschiedliche funktionelle Beanspruchung des Epithels bedingt sein. Streßfolgen, veränderte Gefäß- und Nervenversorgung sind jedoch ebenfalls Faktoren, die diesen Unterschied beeinflussen können.

Die vollentwickelten Klarzellen zeigten in ihrer Ausprägung ein auffälliges Verhalten. Beim operativ kastrierten Tier fehlten sie im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt sowohl im Anfangsteil des Abschnittes IV als auch in allen caudalen Anteilen des Nebenhodens; demgegenüber fehlten sie bei den mit Antiandrogen behandelten Tieren nur in Abschnitt IV, während sie im Caudateil eher vermehrt erschienen. Ein unterschiedliches Verhalten der Klarzellen am Übergang des Caput/Corpusbereich und den im caudalen Anteil des Nebenhodens befindlichen Klarzellen erscheint daher möglich, eine Schlußfolgerung, zu der bereits KRETH (1965) aufgrund seiner histochemischen Untersuchungen gekommen ist. Es könnte sein, daß die Ausprägung der Klarzellen in Abschnitt IV hormonabhängig ist, da bei beiden von uns untersuchten Versuchsgruppen ein vergleichbarer Hormonentzug wirksam wird. Demgegenüber könnte die Ausprägung der Klarzellen im Caudabereich stärker funktionsbedingt sein, da die Antiandrogen behandelten Tiere - bei denen wir noch die gut entwickelten Klarzellen vorfanden - eine Nebenhoden-Passage aufweisen, die bei den operativ kastrierten Tieren unterbunden wurde. Bei der letztgenannten Gruppe scheinen die Klarzellen im Caudabereich zu fehlen.

Autoradiographisch fanden wir, daß die Hauptzellen bei den operativ und hormonell kastrierten Tieren eine niedrigere Proliferationsrate als intakte Tiere aufweisen; die Proliferation des Ductus deferens bei den kastrierten Tieren und die Wachstumsrate in Abschnitt I des Nebenhodenganges bei den Antiandrogen behandelten Tieren sollen getrennt betrachtet werden. Unsere Versuche zeigen also, daß die Höhe der Proliferationsraten der Hauptzellen im hodennahen Anteil des ableitenden Gangsystems hormonabhängig ist. Da diese Abhängigkeit der Proliferation der Hauptzellen bei beiden Versuchsgruppen in gleicher Weise sehr stark ausgeprägt ist, könnte man feststellen, daß der ^3H -Index der meisten Nebenhodenabschnitte in einem stärkeren Maße hormonabhängig ist als das zytologisch, morphologische Aussehen.

Überrascht hatte die Höhe der Proliferation der Hauptzellen in Abschnitt I im Nebenhoden-Gang bei den Antiandrogen behandelten Tieren; der ^3H -Index war mit dem der intakten Tiere vergleichbar. Damit bestand bei den mit Antiandrogen behandelten Tieren ebenfalls - wie bei den unbehandelten Tieren - ein Proliferationsunterschied zwischen Teilen des Caput und dem übrigen Teil des Gangsystems.

Der Proliferationsunterschied hatte sich sogar noch durch den kastrationsbedingten Wachstumsrückgang in dem übrigen Nebenhoden-Bereich vergrößert. Bei den operativ kastrierten Tieren war der Proliferationsunterschied aufgehoben. Es fand sich ein annähernd gleich tiefes Wachstumsniveau in allen untersuchten Abschnitten. Da beim Antiandrogen behandelten Tier die Nebenhoden-Passage noch stattfindet, während sie beim operativ kastrierten Tier unterbunden ist, könnte man schließen, daß die Ne-

benhoden-Passage den Proliferationsunterschied zwischen Caput und Cauda bedingt. Unsere experimentellen Ergebnisse scheinen daher die Vermutung von SCHMID und TETTEH (1971) zu bestätigen, daß die Proliferationsunterschiede im Nebenhoden-Gang funktionsbedingt sind. In gleiche Richtung deuten die Untersuchungsbefunde an juvenilen Ratten von SCHMID und SCHELL (persönliche Mitteilung). Sie fanden, daß bereits am 29. postnatalen Tag ein ausgeprägter Proliferationsunterschied zwischen Caput und Cauda besteht, zu einem Zeitpunkt, an dem eine nennenswerte Testosteronsekretion aus den Testes noch nicht begonnen hat (SCHMID und ARNOLD 1971). Die Unterschiede in der Wachstumshöhe traten also vor der hormonellen Einflußnahme auf; zu diesem Zeitpunkt fanden SCHMID und SCHELL (persönliche Mitteilung) jedoch erste Zeichen einer Nebenhoden-Passage. SCHMID und GEISSBAUER (1972) konnten zeigen, daß bei lang dauerndem experimentellem Kryptorchismus bei der erwachsenen Ratte nach Sistieren der zellulären Nebenhoden-Passage eine andere Verteilung der Proliferationsraten der Hauptzellen im Nebenhoden-Gang entsteht. Da die hormonelle Situation durch den Kryptorchismus nur gering beeinflußt ist, deuten auch diese Befunde darauf hin, daß das Proliferationsmuster im Nebenhoden-Epithel durch funktionelle Leistungen geprägt ist.

Der Proliferationsunterschied im Ductus deferens der beiden operativ kastrierten Tiere erscheint zunächst unverständlich. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß wir bei dem Tier mit der hohen Proliferationsrate Zeichen massiver Kontraktionen fanden (das Lumen des Ductus deferens war durch die hohen Epithelfalten sternförmig gestaltet). Das Lumen des Ductus deferens des anderen kastrierten Tieres und der beiden hormonell kastrierten Tiere war

gleichmäßig rund, es fehlten die Auffaltungen des Epithels. Wir deuten daher die hohe Proliferationsrate beim Ductus deferens des einen operativ kastrierten Tieres als Ausdruck reparativer Vorgänge, die durch kontraktionsbedingte Zellschädigungen und Zellverluste ausgelöst wurden. Den niedrigen ^3H -Index im Epithel des Ductus deferens der Antiandrogen-behandelten Ratten und der zweiten kastrierten Ratte betrachten wir als Hinweis dafür, daß auch die Hauptzellen im Nebenhodennahen Ductus deferens in ihrer Proliferation hormonabhängig sind, daß die Proliferation sowohl durch funktionelle Anforderungen als auch durch die Höhe des Testosteronspiegels geprägt wird.

Neben der Hormonabhängigkeit der Proliferation der Hauptzellen im Nebenhoden und im Ductus deferens scheinen auch die Basalzellen in ihrem Verhalten hormonabhängig zu sein; wir fanden auffallend selten ^3H -Thymidin-markierte Basalzellen, sowohl bei den operativ als auch bei den hormonell kastrierten Ratten.

VIII. Zusammenfassung

Bei der mikroskopischen Untersuchung der 3/ μ dicken hämatoxylin-eosingefärbten Nebenhoden-Schnitten fanden wir bei den operativ kastrierten Tieren deutliche morphologisch-zytologische Unterschiede im Vergleich zum Normaltier: Verkleinerung des Durchmessers des Gangsystems, infolgedessen eine starke Verbreiterung der bindegewebigen Septen zwischen den Anschnitten, dichteres Aneinanderliegen der Epithelzellen, - statt der regelmäßigen Einreihigkeit unregelmäßige Mehrreihigkeit, intraepitheliale große Vakuolenbildung, Schwinden der für die einzelnen Abschnitte typischen Zellorganellen und Fehlen der gut ausgebildeten Klarzellen. Dieses stark veränderte histologische Bild war jedoch bei den beiden operativ kastrierten Tieren etwas unterschiedlich stark ausgeprägt. So schien das Nebenhoden-Epithel bei Tier Nr. 62 weniger zerrissen und vakuolisiert.

Bei den hormonell kastrierten Tieren war das morphologisch-zytologische Bild kaum erkennbar verändert. Lumenform und -größe entsprachen der beim Normaltier, lediglich die Epithelzellen wirkten in Abschnitt I und II etwas niedriger, die Stereozilien standen nicht mehr so dicht und waren verklumpt, die supranukleäre Aufhellung in Abschnitt I war etwas zurückgebildet, gut ausgebildete Klarzellen waren im Caudabereich sichtbar, ja sie schienen hier sogar vermehrt. Im Lumen waren reichlich Spermien vorhanden.

Bei der autoradiographischen Untersuchung fanden sich markierte Haupt- und Basalzellen, der ^3H -Index der Hauptzellen war jedoch bei den operativ und den hormonell kastrierten Tieren deutlich erniedrigt und

die Basalzellen waren auffallend selten markiert. Dieser Abfall des ^3H -Index ist ein Hinweis dafür, daß die Proliferation der Haupt- und Basalzellen im Nebenhoden hormonabhängig ist.

Bei den Antiandrogen-Tieren fand sich ein Proliferationsunterschied der Hauptzellen zwischen dem Anfangsteil (hohe Proliferation) und dem übrigen Teil des Nebenhodens; bei den operativ kastrierten Tieren war der ^3H -Index gleichmäßig niedrig. Wir deuten dieses unterschiedliche Proliferationsverhalten in dem Sinne, daß die Nebenhodenpassage die Proliferation der Hauptzellen beeinflußt und zur Ausprägung der Proliferationsunterschiede innerhalb des Nebenhodenganges führt, unbeschadet der Tatsache, daß die Proliferationshöhe in den einzelnen Bereichen des Nebenhodens durch den Testosteronspiegel mitbestimmt wird.

IX Literaturverzeichnis

1. BERSWORDT-WALLRABE, R. von Influence of a testosterone
und F. NEUMANN antagonist (cyproterone) on
 pituitary and serum FSH-con-
 tent in juvenile male rats.
 Neuroendocrinology 2, 107-112,
 (1967)

2. COPPAGE, W.S. and Testosterone in human plasma.
A.E. COONER New Engl. J. Med. 273, 902,
 (1965)

3. FRIEDKIN, M., D. TILSON Studies of desoxyribonucleic
and D. ROBERTS acid biosynthesis in embryonic
 tissues with thymidine -C- 14.
 J. biol. chem. 220, 627-637,
 (1956)

4. HODSON, N. The nerves of the testis,
 epididymis and scrotum
 in: The Testis, volume I
 Academic Press, New-York
 and London (1970)

5. HOLSTEIN, A.-F. Elektronenmikroskopische Un-
 tersuchungen an den Ductuli
 efferentes der normalen und
 kastrierten Kaninchen.
 Z. Zellforsch. 64, 767-777,
 (1964)

6. HUDSON, B., H.G. BURGER,
D.M. de KRESTER
Testosterone plasma levels
in normal and pathological
conditions.
The Human Testis. Advances
in experimental medicine and
biology 10, 425-436, edited
by E. Rosemberg, C.A. Paul-
sen (1970)
7. KRETH, H.W.
Über die hellen Zellen im
Ductus epididymidis der Rat-
te.
Z. Zellforschung 68, 434-456,
(1965)
8. MACMILLAN, E.W.
The blood supply of the epi-
didymis in man.
Brit. J. Urol. 26, 60-71,
(1954)
9. NEUMANN, F..
W. ELGER und
R. von BERSWORDT-
WALLRABE
Intersexualität männlicher
Feten und Hemmung androgen-
abhängiger Funktionen bei er-
wachsenen Tieren durch Testo-
steronblocker,
Dtsch.med.Wschr, 92, 360-366,
(1967)
10. MC QUADE, H.A.,
M. FRIEDKIN and
A.A. ATCHISON
Radiation effects of thymi-
dine -C- 14
Exp. Cell. Res. 11, 249-264,
(1956)

11. REICHARD, P. and
B. ESTBRON
Utilization of deoxyribosides
in the synthesis of polynucleo-
sides.
J. biol. chem. 188, 839-846,
(1951)
12. REID, B.L.,
K.W. CLELAND
The structure and function of
the epididymis.
Austr. J. Zool. 5, 223-252,
(1957)
13. RISLEY, P.L.,
C.N. SKREPETOS
Histochemical distribution of
cholinesterases in the testis,
epididymis and vas deferens of
the rat.
Anat. Rec. 148, 231-249, (1964)
14. SCHMID, G.H.,
V. ARNOLD und
O.P. HORNSTEIN
Das Wachstumsverhalten des Sa-
menblasenepithels der erwach-
senen weißen Ratte nach Kastration.
Virch. Arch. B. 8, 361-364,
(1971)
15. SCHMID, G.H.,
V. ARNOLD
Wachstumsverhältnisse des Sa-
menblasenepithels bei der her-
anwachsenden weißen Ratte
Z. Zellforsch. 119, 378-383,
(1971)

16. SCHMID, G.H.,
M. GEISSBAUER
Autoradiographische Untersuchungen am Nebenhoden der Ratte nach experimentellem Kryptorchismus
Diss. in Vorbereitung.
17. SCHMID, G.H.,
D. RATHGEBER
Proliferationskinetische Untersuchungen am Samenblasenepithel und an den Leberparenchymzellen der erwachsenen männlichen Ratte zur Frage der Funktionsaufnahme extragonadaler Testosteronbildner nach Kastration.
Med. Diss. Erlangen (1972)
18. SCHMID, G.H.,
V. TETTEH
Untersuchungen über die Wachstumsverhältnisse der Haupt- und Basalzellen im Nebenhoden der geschlechtsreifen, weißen Ratte.
Med. Diss. Erlangen (1972)
19. SCHMIDT, H.M.,
APOSTOLAKIS und K.D. VOIGT
Testosteronausscheidung als Parameter der inkretorischen Hodenfunktion.
In: Testosteron - Struma,
13. Symp. d. Dtsch. Ges.
Endokr., Springer,
Berlin-Heidelberg-New York
(1968)

20. SCHULTZE, B. Die Orthologie und Pathologie des Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels der Zelle im Autoradiogramm.
In: Handb. d. allgem. Path. V/2, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1968)
21. STÄDLER, F.,
E. STÖCKER Autoradiographische Untersuchungen zum Eiweißstoffwechsel der gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens kastrierter männlicher Ratten.
Virch. Arch. B 8, 106-123, (1971)
22. SETCHELL B.P. Testicular blood supply, lymphatic drainage, and secretion of fluid.
In: The Testis, volume I, Academic Press, New-York and London (1970)
23. STÖCKER, E. Autoradiographische Untersuchungen über die DNS-Synthese in der Nebenniere kastrierter und thyreoidektomierter Ratten.
Z. Zellforsch. 72, 1-11, (1966)
24. TIETZE, H.U.,
E. STÖCKER, G. DOHM
und F.J. ROTH Autoradiographische Untersuchungen zur DNS-Synthese und zum Proliferationsmodus im Hypophysenvorderlappen kastrierter und thyreoidektomierter Ratten.
14. Symp. Dtsch. Ges. Endokr., 315-318, Springer (1968)

25) VOGEL, J.

Zur Differenzierung der Esterasen
in den Epithelzellen des Nebenhodens der Ratte.

Acta histochem. 26, 64-74, (1967)

26) WACKER, A.P. CHANDRA
und H. FELLER

Einwirkung der Antiandrogene auf
die testosteroninduzierten Prozesse bei Bakterien und Tieren.

Zitiert nach F. NEUMANN, R. von
BERSWORDT-WALLRABE, W. ELGER und
H. STEINBECK

Hormonhemmer - Untersuchung mit
Testosteron-Antagonisten .

In: Wirkungsmechanismus der Hormone

18. Coll. Ges. Phy. Chem., Mosbach
218-254, Springer (1967)

LEBENS LAUF

Am 29. April 1946 wurde ich als Sohn des Landwirts Johann Franzen und seiner Frau Amalie in Gindorf, Kreis Bitburg, geboren. Von Ostern 1952 bis Ostern 1960 besuchte ich die einklassige Volksschule in Gindorf, arbeitete nach meiner Volksschulentlassung im elterlichen Betrieb und besuchte ab November 1963 das Abendgymnasium in Neuß, an dem ich am 19. September 1967 meine Reifeprüfung abgelegt habe. Seit November 1967 studiere ich an der Universität Erlangen - Nürnberg Medizin (im SS 1970 studierte ich Medizin an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen). Am 31. Juli 1973 habe ich mein medizinisches Studium an der Universität Erlangen - Nürnberg beendet.



Buchdruckerei Ludwig Müller - 852 Erlangen, Fahrstraße 5